

公開特許公報

JP 昭52-87144

⑤Int. Cl. ³	識別記号	⑥日本分類	庁内整理番号	③公開	昭和52年(1977)7月20日
C 07 C 177/00	1 0 7	16 C 86	6742-43		
A 61 K 9/08	A E L	30 G 127.12	6667-44	発明の数	1
A 61 K 31/20	A E L	30 G 128.112	6667-44	審査請求	未請求
A 61 K 31/23	A E L	30 H 72	5727-44		
A 61 K 31/335	A E L	30 C 411	6617-44		(全 13 頁)

⑭新規なシクロペンタン化合物

⑮特 願 昭52-1589

⑯出 願 昭52(1977)1月12日

優先権主張 ⑰1976年1月14日⑱イギリス国
⑲1384/1976⑳発 明 者 マイケル・ピーター・リア・キ
ヤットン
イギリス国エセックス州アッブ
ミンスター・グロスブナーガー
デンス10番㉑発 明 者 トレバー・パーカー
イギリス国エセックス州ロムフ
オード・レイクライズ59番
㉒出 願 人 メイ・アンド・ベーカー・リミ
テッド
イギリス国エセックス州(アー
ム・エム10 7エックス・エ
ス)ダグナム(番地なし)

㉓代 理 人 弁理士 山下白

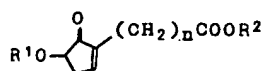
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 新規なシクロペンタン化合物

2. 特許請求の範囲

1) 一般式



(式中 R¹は水素原子またはカルボン酸アシル基を表わし、R²は水素原子を表わすかあるいは1~12個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わしそしてnは4~8の整数を表わす)で表わされるシクロペンタン誘導体および R²が水素原子を表わす場合におけるそれらの塩類。

2) 式中 R¹が水素原子を表わすかあるいは1~5個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基またはベンゾイル基を表わす前記第1項によるシクロペンタン誘導

体。
3) 式中 R²が水素原子を表わすかあるいは1~4個または7~12個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わす前記第1項または第2項によるシクロペンタン誘導体。

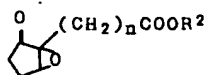
4) 式中 n が6を表わす前記第1項、第2項または第3項によるシクロペンタン誘導体。

5) (4-アセトキシ-5-オキシシクロペント-1-エニル)ヘプタン酸およびその塩類。

6) メチル(4-アセトキシ-5-オキシシクロペント-1-エニル)ヘプタノエート。

7) メチル(4-ヒドロキシ-5-オキシシクロペント-1-エニル)ヘプタノエート。

8) 一般式



(式中 R^2 および n は前記第 1 項における定義を有する) で表わされる化合物を無機酸または式 R^1-OH (式中 R^1 はカルボン酸アシル基を表わす) で表わされるカルボン酸と反応させることからなる前記第 1 項のシクロペンタン誘導体の製法。

9) 式中 R^1 が水素原子を表わす前記第 1 項に記載の一般式で表わされるシクロペンタン誘導体を得るために希無機酸が反応成分として用いられる前記第 8 項による方法。

10) 反応が反応混合物の過熱温度で実施される前記第 8 項または第 9 項による方法。

11) 既知方法によりカルボキシ基をアルコキシ部分に 1~12 個の炭素原子を有するアルコ

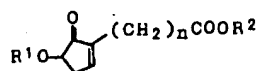
ール方法。

14) 活性成分として少なくとも 1 種の前記第 1 項に記載の一般式で表わされるシクロペンタン誘導体または式中 R^2 が水素原子を表わす場合におけるその無毒性塩を医薬上の担体または被膜と一緒に含有することからなる医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なシクロペンタン誘導体、それらの製法およびそれらを含有する医薬組成物に関する。

本発明によれば、一般式



[式中、 R^1 は水素原子またはカルボン酸アシル基たとえば 1~5 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基あるいはベン

キシカルボニル基に変換するために前記第 1

項の一般式において R^2 が水素原子を表わすカルボン酸をエステル化することからなる前記第 1 項の一般式において R^2 が 1~12 個の炭素原子を有するアルキル基を表わすシクロペンタン誘導体の製法。

12) 得られた前記第 1 項に記載の一般式で表わされるシクロペンタン誘導体が式中 R^1 がカルボン酸アシル基を表わす化合物でありそして生成物中における基 R^1O- (R^1 はカルボン酸アシル基である) が既知方法により水酸基に加水分解される前記第 8 項、第 10 項または第 11 項による方法。

13) 前記第 1 項に記載の一般式において R^2 が水素原子を表わすシクロペンタン誘導体を既知方法により塩に変換する工程を伴う前記第 8~10 項および第 12 項のいずれかの項に

ゾイル基を表わし、 R^2 は水素原子または 1~12 個 (たとえば 1~4 個または 7~12 個) の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わしそして n は 4~8 好ましくは 6 の整数を表わす] で表わされる新規なシクロペンタン誘導体、および式中 R^2 が水素原子を表わす場合にはそれらの塩類たとえばアルカリ金属 (たとえばナトリウムまたはカリウム) 塩、アルカリ土類金属 (たとえばカルシウムまたはマグネシウム) 塩、アンモニウム塩あるいはアミン (たとえばエテルアミン、トリエテルアミンまたはピリジン) 塩が提供される。

当業者には自明であるように、一般式 I で示される構造は少なくとも 1 個のキラリティー中心を有し、そのキラリティー中心は基 R^1O- が結合されている環炭素原子に存在している。そのキラリティー中心の外に、さらに別のキラリテ

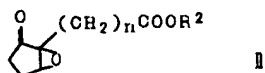
イー中心がそれぞれ記号 R^1 および R^2 により表わされるアシル基またはアルキル基において生ずる。周知のようにキラリテイー中心の存在は異性体の存在をもたらす。したがって一般式 I で表わされるすべての異性体およびそれらの混合物は本発明の範囲内にある。

式 I で表わされる化合物および R^2 が水素原子の場合のそれらの無毒性塩類は価値ある薬理的性質たとえば特に血圧上昇の生成および胃酸分泌の抑制の性質を有する。実験室スクリーニングにおいて、式 I で表わされる試験化合物は以下の(a)および(b)、すなわち

(a) ウレタン麻酔されベンピジン処置された正常血圧ラットにおいてラットの体重 1 ㎏ 当たり 20~50 μ g の薬量を静脈内投与した際にその平均血圧を 10 mmHg 上昇させること、および

組成物中における成分としての有用性を有する。

本発明のさらに別の特徴によれば、式 I で表わされる化合物は一般式



(式中 R^2 および n は前述の定義を有する) で表わされる化合物を無機酸または式 $R^{1'}\text{-OH}$ (式中 $R^{1'}$ はカルボン酸のアシル基を表わす) で表わされるカルボン酸と好ましくは反応媒体としてそして好ましくは高められた温度たとえば反応混合物の遊流温度で反応させることにより製造される。

酸反応剤が無機酸である場合得られる式 I で表わされる化合物は式中 R^1 が水素原子を表わしそして R^2 および n が前述の定義を有する化合物である。この反応は、好ましくは不活性有機溶媒たとえばアセトンまたはジオキサンの存在下

(b) 1 分当たりラットの体重 1 ㎏ につき 50 μ g

の投与量で 60 分間塩化ナトリウム水溶液中における溶液状態で経口投与した際に 10~35% においてラットにおけるペプタガストリンで誘発された胃酸分泌を抑制すること

が見出された。

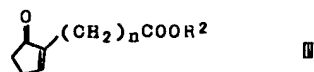
したがってこれらの化合物は低血圧の治療または予防あるいは胃酸分泌の抑制のために有用である。

また、式 I で表わされる化合物および適用し得る場合にはそれらの塩類は 10-ヒドロキシプロスタグランジン酸およびそれらの誘導体および同族体の製造における中間体としても有用である。プロスタグランジン類は有用な薬理的性質たとえば血圧低下作用、気管支拡張作用、胃酸分泌抑制作用および子宮収縮刺激作用を有し、したがってこれらは医薬としておよび医薬

で、希無機酸たとえば希硫酸を用いて実施するのが好ましい。

酸反応剤がカルボン酸である場合得られる式 I で表わされる化合物は R^1 が使用される酸のカルボン酸アシル基 $R^{1'}$ に対応するアシル基を表わしそして R^2 および n が前述の定義を有する化合物である。

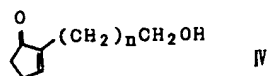
式 II で表わされる化合物は周囲温度付近またはそれ以下の温度、好ましくは 0°~25°C で不活性有機溶媒たとえば 1~4 個の炭素原子を有するアルコール(たとえばメタノール)中において好ましくは過酸化水素およびアルカリ金属水酸化物(たとえば水酸化ナトリウム)との反応により一般式



(式中 R^2 および n は前述の定義を有する) で表

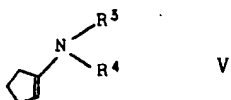
わされる化合物をエポキシド化することによつて製造される。

式ⅢにおいてR²が水素原子を表わしそしてR¹が前述の定義を有する化合物は好ましくは周囲温度付近またはそれ以下の温度において不活性有機溶媒とえばアセトンの存在下に一般式



(式中nは前述の定義を有する)で表わされる化合物を三酸化クロムおよび水性硝酸と反応させて酸化することにより製造される。

式Ⅳで表わされる化合物は一般式



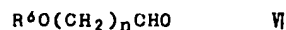
[式中R³およびR⁴は各々アルキル基を表わすかあるいは1個または2個の酸素原子または窒素原子により中断されていてもよい4員環また

で水性酸条件において(たとえば塩酸で)加水分解しついで好ましくは約100℃で好ましくはたとえばアルコール(たとえばブタノール)のような不活性有機溶媒中において酸(たとえば硫酸)と共に加熱して二重結合を環外から環内の位置に移行させることにより実施される。

本発明のさらに別の特徴によれば、式ⅠにおいてR²が1~12個の炭素原子を有するアルキル基を表わしそしてR¹およびR³が前述の定義を有する化合物は式ⅠにおいてR²が水素原子を表わす対応するカルボン酸をカルボン酸のエステル化のための既知方法を適用することによりエステル化して製造される。

すなわちこのエステル化はカルボン酸を(i)好ましくは50°~160℃の温度、有利には反応混合物の遊離温度で無機酸とえば塩酸または硫酸の存在下に一般式

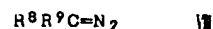
特開 昭52-87144(4)
は5員環の炭化水素類を表わし、その除かるR⁵追加的酸素原子は-N=または-N- (式中R⁵はアルキル基を表わす)の形態で存在し、前記炭化水素鎖における炭素原子は場合により各々1個または2個のアルキル基を有する]で表わされる化合物を一般式



(式中R⁶は水素原子を表わすかあるいはたとえば少くとも1個のアルキル基により置換された2-テトラヒドロピラニル基または置換されていない2-テトラヒドロピラニル基を表わしそしてR⁶は前述の定義を有する)で表わされるアルデヒドと反応させることにより製造される。この反応は好ましくは60~120℃で連続的に水を除去させながら不活性有機溶媒とえば芳香族炭化水素(たとえばベンゼン)中において各反応成分を加熱し、その後好ましくは周囲温度



(式中R⁷は1~12個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わす)で表わされるアルコール(その過剰は溶媒として用いられ得る)と反応させることによりまた(別)所望エステルが式ⅠにおいてR²が式-CH(R⁸)R⁹(式中記号R⁸およびR⁹は同一かまたは異なっており、各々はアルキル基または好ましくは水素原子を表わし、基-CH(R⁸)R⁹における炭素原子の総数は最高12である)で表わされる基を表わす化合物である場合には好ましくは周囲温度で不活性有機溶媒好ましくはジアルキルエーテル(たとえばジエチルエーテル)中において一般式



(式中R⁸およびR⁹は前述の定義を有する)で表わされるジアゾアルカンと反応させることにより

より実施され得る。

あるいはまた、式Ⅰで表わされるかかるカルボン酸の塩塩を一般式



(式中 Z^1 はハロゲン原子を表わしそして R^2 は前述の定義を有する)で表わされるアルキルハライドと高められた温度たとえば $40^\circ\sim 110^\circ\text{C}$ 、有利には反応混合物の遊流温度で、場合により不活性有機溶媒たとえば芳香族炭化水素(たとえばベンゼン)の存在下において反応させることができる。

式Ⅲにおいて R^2 が1~12個の炭素原子を有するアルキル基を表わしそして n が前述の定義を有する化合物は、式Ⅲにおいて R^2 が水素原子を表わす対応するカルボン酸を式Ⅰで表わされるカルボン酸のエステル化に関して前述した方法を適用することによりエステル化して製造さ

水が好ましくそしてアミン塩の場合には水またはイソプロパノールが好ましいが、適当な溶媒中で反応させることにより製造される。これらの塩は溶液の凍結乾燥により単離されるかあるいは反応媒体中に十分不溶性である場合には必要により溶媒の一部を除去後戸過により単離される。

それら自体で有用でありそしてプロスタグランジン類およびそれらの誘導体および同族体の製造のための中間体として有用であるのと同様に、式Ⅰにおいて R^2 が水素原子を表わす酸の塩はたとえば当業者に周知の方法により水中および有機溶媒中における塩とものと酸との溶解度差を利用することにより式Ⅰで表わされるもとの酸の精製のために使用され得る。式Ⅰで表わされる酸は既知方法たとえば無機酸たとえば希塩酸での処理によりそれらの塩から再生され得

れ得る。

本発明のさらに別の特徴によれば、式Ⅰにおいて R^1 が水素原子を表わす化合物は、式中 R^1 がカルボン酸アシル基を表わす対応する化合物に換する既知方法たとえば水性アルカノール媒体たとえば水性メタノール中におけるアルカリ金属炭酸塩たとえば炭酸ナトリウムの作用による加水分解により製造される。

本発明のさらに別の特徴として、式Ⅰにおいて R^2 が水素原子を表わす(R^1 および n は前述の定義を有する)カルボン酸の塩はカルボン酸塩の既知製法を適用することによりたとえば化学量論的量の式Ⅰ(式中 R^2 は水素原子を表わす)で表わされる酸と適当な塩基たとえばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物または炭酸塩、水酸化アンモニウム、アンモニアまたはアミンとをアルカリ金属塩の製造の場合には

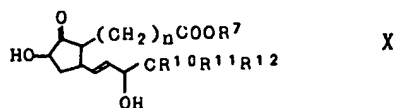
る。

本明細書において式Ⅰで表わされる化合物に関して述べられることは文脈上可能な限り式Ⅰにおいて R^2 が水素原子を表わす化合物の塩にも言及されることを理解されたい。

当業者にとつては容易にわかるように、前述のキラリティー中心から生ずる本発明化合物のエナンチオマー形態は既知方法を適用することにより分離されることができる。たとえば式Ⅰにおいて R^2 が水素原子を表わす酸性化合物のエナンチオマー形態は光学的に活性な塩基との塩の生成そしてそれに続くたとえば適当な溶媒系からの分別晶出による得られた一対のジアステレオ異性体の分離およびついで式Ⅰで表わされるエナンチオマー酸を別に再生させることにより分離され得る。

式Ⅰで表わされる化合物から製造され得る

10-ヒドロキシプロスタグランジン類および
それらの誘導体および同族体は一般式



[式中R⁷は1~12個(好ましくは1~4個または7~12個)の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わし、R¹⁰およびR¹¹は同一の意味または異なつた意味を有し、各々水素原子を被わすかあるいは1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わし、R¹²は水素原子を表わすかあるいは好ましくは1~10個(好ましくは3個、6個または特に好ましくは4個)の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わし、そしてnは4~8好ましくは6の整数を表わす]で表わされる化合物を包含する。

が互いに関してトランスにあるような配置を有する。

式Xで表わされる化合物に関して本明細書中ではJ. Med. Chem. 17(9), (1974)第911~918頁に記載の命名方式が用いられている。

式Xで表わされる化合物は価値ある薬理学的性質たとえば血圧低下作用、気管支拡張作用、胃酸分泌抑制作用および子宮収縮の刺激作用として中枢神経系抑制作用を有する。

実験室的試験において(出-(10RおよびS, 15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁メチルエステルはラットにおける子宮収縮刺激作用において天然物のプロスタグランジンE₁よりも0.3倍活性であり、その活性の持続期間は静脈内投与の場合3~7分の間であつた。

麻酔されたネコにおいて(出-(10RおよびS,

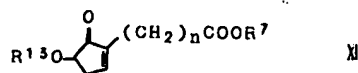
式Xで表わされる化合物において側鎖

-CH=CH-CH(OH)-CR¹⁰R¹¹R¹²におけるビニレン基はトランス配位である。

当業者には自明のように、一般式Xで示される構造は少くとも4個のキラリティー中心を有し、これらキラリティー中心の3個は水素基および側鎖の-(CH₂)_nCOOR⁷および-CH=CH(OH)-CR¹⁰R¹¹R¹²が結合している炭素原子に存在しそして第4番目のキラリティー中心は側鎖-CH=CH-CH(OH)-CR¹⁰R¹¹R¹²におけるヒドロキシメチレン基中の炭素原子に存在する。さらに別のキラリティー中心は基-CR¹⁰R¹¹R¹²においてまたは記号R⁷, R¹⁰, R¹¹およびR¹²により表わされるアルキル基において生じ得る。周知のようにキラリティー中心の存在は異性体の存在をもたらす。しかしながら式Xで表わされる化合物のすべては側鎖の-(CH₂)_nCOOR⁷および-CH=CH-CH(OH)-CR¹⁰R¹¹R¹²

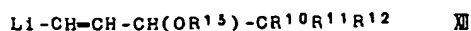
15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁メチルエステルは静脈内投与の場合心臓弛緩血圧における2.0mmHg降下をもたらすにはプロスタグランジンE₁よりも0.2倍活性であつた。

式Xで表わされる化合物は不活性雰囲気(たとえば窒素またはアルゴン)中低融(好ましくは-10°~-80℃、さらに好ましくは-15°~-25℃)で無水条件において銅化合物好ましくはエーテル溶媒中に溶解する第1化合物の存在下で一般式

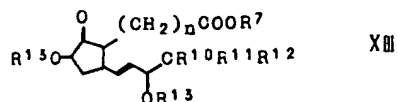


(式中R⁷およびnは前述の定義を有しそしてR¹³は適当な酸不安定保護基を表わす)で表わされる化合物をエーテルたとえばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン中における一般

式

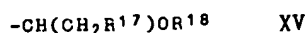


(式中 R^{10} , R^{11} , R^{12} および R^{15} は前述の定義を有する) で表わされる化合物の溶液と反応させて一般式



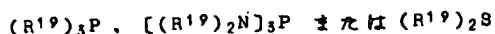
(式中 R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} および n は前述の定義を有し、記号 R^{13} により表わされる基は同一であるかまたは異なる) で表わされる生成物を生成させ、ついで式 XIV で表わされる化合物を触媒的な酸性条件において (たとえば好ましくは $15^\circ \sim 50^\circ \text{C}$ の温度で不活性有機溶媒たとえばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランの存在下における $60 \sim 80\% \text{ v/v}$ 水性酢酸中で) 加水分解して式 X で表わされる化合物を生成させることにより製造される。

基または一般式



(式中 R^{17} は炭素原子を表わすかあるいは $1 \sim 4$ 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わしそして R^{18} は $1 \sim 4$ 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わす) で表わされる 1-アルコキシアルキル基たとえば 1-エトキシエチル基をあげることができる。

適当な銅化合物の例としてはたとえばアルキニル銅たとえばペンチニル銅と水溶性第 3 級ホスフィンたとえばヘキサメチルりんトリアミドとにより生成される錯体さらに好ましくはハロゲン化第 1 銅たとえば灰化第 1 銅と一般式



XVI

XVII

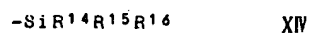
XVIII

の化合物または一般式

特開昭52-87144(7)

R^{13} で表わされる適当な酸に不安定な保護基

は加水分解により容易に除去されしかも酸反応をもたらないものであり、その例としてはたとえば置換されていない 2-テトラヒドロピラニル基または $1 \sim 4$ 個の炭素原子を有する少くとも 1 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基により置換された 2-テトラヒドロピラニル基または 2-テトラヒドロフラニル基または一般式



(式中 R^{14} および R^{15} は同一でもあるいは異なつていてもよく、各々はメチル基またはエチル基を表わしそして R^{16} は $1 \sim 4$ 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わす) で表わされるトリアルキルシリル基たとえばトリメチルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基または第 3 級ブチルジメチルシリル



XX

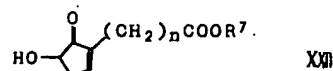
XX

XX

(式中 R^{19} は $1 \sim 4$ 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を表わしそして R^{20} はアリール基たとえばフェニル基を表わす) の配位子とにより生成される錯体をあげることができる。

式 XII の化合物および銅化合物は既知方法たとえば米国化学会誌第 97 巻第 857~874 頁(1975) および同第 94 巻第 7210 頁(1972)に記載の方法を適用することにより製造される。

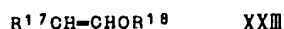
式 XIII の化合物は一般式



(式中 R^7 および n は前述の定義を有する) の化合物すなわち一般式 I の中に包含される化合物から既知方法を適用することにより製造され得

る。

たとえば、式Ⅺにおいて R^{13} が置換されていない2-テトラヒドロピラニル基または少なくとも1個の1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基により置換された2-テトラヒドロピラニル基または2-テトラヒドロフラン基または式XV(式中 R^{17} および R^{18} は前述の定義を有する)の1-アルコキシアルキル基を挟むような化合物は触媒量の酸たとえば無機酸(たとえば無機塩酸)または強有機酸(たとえばp-トルエンスルホン酸)の存在下で式XXIIの化合物を2,3-ジヒドロピランまたは適当なアルキル化2,3-ジヒドロピランまたは2,3-ジヒドロフランまたは一般式

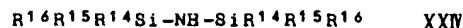


(式中 R^{17} および R^{18} は前述の定義を有する)の化合物たとえばエチルビニルエーテルと反応

させることにより製造され得る。この反応は

15°~75℃好ましくは20°~40℃の温度で不活性有機溶媒たとえばハロゲン化炭化水素たとえばジクロロメタンの存在下において実施されるのが好ましい。

式Ⅺにおいて R^{13} が式XIV(式中 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は前述の定義を有する)のトリアルキルシリル基を挟む化合物は無水条件下たとえば溶媒としての無水テトラヒドロフラン中において式 $R^{16}R^{15}R^{14}SiCl_2$ (R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は前述の定義を有する)で挟まれるトリアルキルクロロシランまたは塩化水素ガスの存在下に式XXIIIで表わされる化合物を一般式



(式中 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は前述の定義を有する)で挟まれるヘキサアルキルジシラザンと反応させることにより製造され得る。

本明細書で使用されている「既知方法」なる語は従来使用された方法または文献に記載された方法を意味する。

以下に式Iで表わされる新規な化合物の製法を実施例1、2および3により説明する。これら化合物の式Xで表わされる化合物の製造における利用は参考例に示されている。

実施例1

氷酢酸(75ml)中における(出-7-(1,2-エポキシ-5-オキソシクロペンチル)-ヘプタン酸(3.0g)の溶液を8時間遊離加熱した。ついて過剰の酢酸を真空中で除去して油状物を得、これを放置して晶出させた。水とエタノールとの混合物から再結晶させて(出-7-(4-アセトキシ-5-オキソシクロペンチル)-1-エニル)-ヘプタン酸(1.4g)を得た。融点62~65℃。 $C_{14}H_{20}O_5$ としての元素分析結果は次

のとおりである。

実測値 C 62.9 H 7.8%

理論値 C 62.7 H 7.5%

ジューテロクロホルム中における(出-7-(4-アセトキシ-5-オキソシクロペンチル)-1-エニル)-ヘプタン酸の10%溶液の核磁気共鳴スペクトル(NMR)は以下のピークを示した。

2.45δおよび3.0δにおける多重線($J=19$ サイクル/秒)(環メチレン基)、2.30δにおける三重線(カルボキシ基に隣接するαのメチレン基)、2.1δにおける単線(アセトキシ基)、2.0δ~2.5δにおける多重線(環に隣接するβのメチレン基)。

前記製法で使用された(出-7-(1,2-エポキシ-5-オキソシクロペンチル)-ヘプタン酸は以下のようにして得られた。

メタノール(400ml)中における7-(5-

オキシシクロペンタ-1-エニル)ヘプタン酸(165g)の攪拌溶液を5°~10℃において過酸化水素水溶液(32ml、100容量濃度)および4N水酸化ナトリウム溶液(28ml)で徐々に処理し、ついで18時間室温で放置した。溶液を真空中で濃縮し(約100mlの容量に)、ついでこの残留物に水(100ml)を加えた。混合物をクロロホルムで洗浄しそしてそのクロロホルムを蒸発した。ついで水溶液を氷酢酸でpH3の酸性にした。混合物をクロロホルムで抽出し、そのクロロホルム抽出物を水洗しそしてついで硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して出-7-(1,2-エポキシ-5-オキシシクロペンチル)ヘプタン酸(160g)を得たが、これはさらに精製しないで出-7-(4-アセトキシ-5-オキシシクロペンタ-1-エニル)ヘプタン酸の製造に使用する

のに十分純粋であつた。

前記製法で使用された7-(5-オキシシクロペンタ-1-エニル)ヘプタン酸は以下のようにして得られた。

10~22℃において8Nジョーンズ試薬[90ml、三酸化クロム(24.0g)を少量の水に溶解し、濃硫酸(20.7ml)で注意深く処理しついで冷却しながら水で90mlに希釈することにより製造された]をアセトン(400ml)中における2-(7-ヒドロキシヘプチル)シクロペンタ-2-エノン(39.2g)の攪拌溶液に1滴のジョーンズ試薬の添加により生ずる濃赤色が次の1滴の添加前に緑色に変化するような速度で加えた。ついで生成する混合物を90分間15~20℃で攪拌した。反応混合物を沈殿したクロム塩を溶解するのに十分な水で希釈し、ついでこれをジエチルエーテルで4回抽出した。エーテ

ル抽出物を一緒にし、これを水洗しついで2N炭酸ナトリウム水溶液で3回抽出した。ついで水溶液を一緒にし、これを濃塩酸の滴加によりpH1の酸性にしそしてジエチルエーテルで2回抽出した。エーテル抽出物を一緒にし、これを硫酸マグネシウム上で乾燥させそして真空中で蒸発させて油状物を得、これを放置して晶出させた。石油エーテル(沸点40~60℃)とジエチルエーテルとの混合物から再結晶させて7-(5-オキシシクロペンタ-1-エニル)ヘプタン酸(28g)を得た。融点41~43℃。
C₁₂H₁₈O₃としての元素分析結果は次のとおりである。

実験値 C 68.1 H 8.8%

理論値 C 68.5 H 8.6%

前記製法で出発物質として使用された2-(7-ヒドロキシヘプチル)シクロペンタ-2

-エノンは以下のようにして製造された。

ベンゼン(25ml)中における7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ヘプタナール(22g)と1-モルホリノシクロペンテン(21.4g)すなわちシクロペンタノンのモルホリンエナミンとの混合物を窒素下で12時間逆流加熱しそして遊離された水をデイナー-スタークヘッドを用いて連続的に除去した。ベンゼン(10ml)ついで少しずつ18%塩酸(28ml)を加えそして混合物を2時間攪拌した。有機層を分離しそして蒸発させた。濃塩酸(7.2ml)およびブタノール(300ml)を残留物に加えた。混合物を1時間100℃に加熱しついで溶液を濃縮して油状物を得た。ジエチルエーテルを加え、そのエーテル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液ついで水で洗浄しそして硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残留物を減圧蒸留して2

- (7-ヒドロキシヘプチル)シクロペン-
2-エノン (1.17g) を得た。沸点 125 ~ 170
℃ / 0.15 mm Hg, $n_D^{25} = 1.490$, $\lambda_{\max} 228m\mu$ (エ
タノール)。

実施例 2 メチル(出)-7-[4-アセトキシ-
5-オキソシクロペン-1-エ
ニル]ヘプタノエート

無水ジエチルエーテル (10 ml) 中における(出)
-7-[4-アセトキシ-5-オキソシクロ
ペン-1-エニル]ヘプタン酸 (1.0g, 実施
例 1 に記載のようにして製造された) の溶液を
無水ジエチルエーテル (5 ml) 中におけるジア
ゾメタン (0.32g) の溶液で処理した。反応混合
物を 2.5 時間周囲温度で放置した。ジエチルエ
ーテルおよび過剰のジアゾメタンを真空中で除
去してメチル(出)-7-[4-アセトキシ-5-
オキソシクロペン-1-エニル]ヘプタノエ

放置した。ついで温度を約 20℃ に維持しながら
メタノールを真空中で蒸発させた。水 (30
ml) を残留物に加え、混合物をジエチルエー
テルで 3 回抽出した。エーテル抽出物を一緒にし、
これを飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫
酸マグネシウム上で乾燥させついで真空中で蒸
発させて油状物を得、これを放置して固化させ
た。この固体を石油エーテル (沸点 40 ~ 60℃)
とジエチルエーテルとの混合物に再結晶させて
メチル(出) 7-[4-ヒドロキシ-5-オキソシ
クロペン-1-エニル]ヘプタノエート (2.21
g) を得た。融点 62.5 ~ 63.5℃。C₁₃H₂₀O₄ とし
ての元素分析結果は次のとおりである。

実測値 C 65.0 H 8.5%

理論値 C 65.0 H 8.4%

参考例

無水アルゴンの雰囲気中 -70℃ ~ -80℃ に

特開 昭52-87144(10)

ート (1.06g) を得た。 $\nu_{\max} 1740cm^{-1}$, $1720cm^{-1}$,
 $1625cm^{-1}$, $1580cm^{-1}$, $1240cm^{-1}$, λ_{\max} (エタノ
ール) 232 m μ 。NMR (デューテロクロロホルム中
における約 10% の溶液): 7.28 δ , 3.35-2.7 δ ,
2.7-2.2 δ , 2.5-2.0 δ , 2.0-1.05 δ における多
重線、5.15 δ における二重線の二重線 ($J = 5$
サイクル/秒および 7 サイクル/秒), 3.7 δ
および 2.1 δ における単線。

実施例 3 メチル(出)-7-[4-ヒドロキシ-
5-オキソシクロペン-1-エニ
ル]ヘプタノエート

メチル(出)-7-[4-アセトキシ-5-オキ
ソシクロペン-1-エニル]ヘプタノエート
(7.66g, 実施例 2 に記載のようにして製造さ
れた) をメタノール (100 ml) 中における炭酸
ナトリウム (200mg) と水 (1 ml) との混合物で
処理しそしてこの混合物を 20 時間周囲温度で

いてペンタン中における第 3 級ブチルリチウ
ムの溶液 (13.0 ml, 1.0 M) を無水ジエチルエー
テル (50 ml) 中における(出)-3-(1-エトキシ)
エトキシ-1-ヨード-トランス-オクト-1
-エン (2.10g) の攪拌溶液に注入器を使用し
て迅速に加えた。生成する混合物をさらに 2 時
間 -70℃ ~ -80℃ で攪拌して溶液 A を得た。

しばらくしてから、周囲温度で無水窒素の雰
囲気中新しく蒸留したトリ-n-ブチルホスフ
イン (1.4 ml) を注入器を使用して無水ジエチル
エーテル中におけるトリ-n-ブチルホスフイ
ン-銅(I)ヨダイド錯体 (2.22g) の溶液に加
えて溶液 B を得た。

注入器を使用して溶液 B を溶液 A に移し、得
られた黄色混合物を 50 分間 -70℃ ~ -80℃ で
攪拌し、ついでこれを温度を -70℃ ~ -80℃ に
維持しながら注入器を使用して無水ジエチルエ

ーテル (60 ml) 中におけるメチル (出) - 7 - [4 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) - 5 - オキシシクロペンチ - 1 - エニル] ヘプタノエート (1.71 g) の溶液を滴加処理した。生成する混合物を 1 時間 -70℃ ~ -80℃ で攪拌し、ついで -18℃ ~ -23℃ に加熱しそして 45 分間 -18℃ ~ -23℃ で攪拌した。ついでこの混合物を注入器を使用して硫酸アンモニウム水溶液 (50 ml, 20% w/v) で滴加処理し、得られた混合物をジエチルエーテル (100 ml) と希硫酸アンモニウム水溶液 (50 ml, 20% w/v) との混合物中に注いだ。水性層を分離しそしてジエチルエーテルで 3 回抽出した。抽出物をエーテル層と一緒にし、これを硫酸アンモニウム水溶液 (20% w/v) としてついで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させそして真空中で (温度を 40℃ 以下に維持し

2 種のジアステレオマー成分を製造した。

既知のプロスタグランジンから類推して原点により近い物質 (25 mg) (成分 4a) は (出) - (10R および S, 158) - 11-デオキシ - 10-ヒドロキシプロスタグランジン B₁メチルエステル [NMR (ジューテロクロロホルム中における約 5% w/v 溶液): 0.85 - 1.0 δ, 1.05 - 1.95 δ, 2.0 - 2.5 δ, 2.5 - 2.9 δ, 3.8 - 4.4 δ および 5.4 - 5.8 δ における多重線, 3.65 δ における単線] である。成分 4a (25 mg) はジクロロメタンとアセトン (7:3 容量) との混合物で溶解させながらシリカゲル上での薄層クロマトグラフィーによりさらに精製されそして精製された生成物 (7.5 mg) は質量スペクトルにより調べられた (368 における分子イオン, 297, 265 および 247 における強イオン)。

カラムクロマトグラフ中の原点から遠い万の

ながら) 蒸発させて淡褐色油状物 (6.88 g) を得た。この褐色油状物 (6.70 g) を氷酢酸 (65 ml)、水 (35 ml) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物で処理し、この混合物を 20 時間 40℃ で放置した。混合物を真空中で (温度を 40℃ 以下に維持しながら) 蒸発させた。トルエン (20 ml) を残留物に加え、その混合物を最後の痕跡量の酢酸および水を除去するために再び蒸発させて淡褐色油状物 (6.30 g) を残留物として得た。

この残留物の一部 (2.40 g) を蒸留された酢酸エチルと蒸留されたシクロヘキサン (1:2 容量) との混合物で溶解させながらシリカゲルカラム (140 g) 上でクロマトグラフィーにかけてメチル 7 - [2 - (3 - ヒドロキシオクト - トランス - 1 - エニル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - オキシシクロペンチル] ヘプタノエートの

物質 (50 mg) (成分 4b) は (出) - (10R および S, 158) - 11-デオキシ - 10-ヒドロキシプロスタグランジン B₁メチルエステルであると考えられる。

成分 4b の NMR スペクトルは成分 4a のそれと同一であつた。成分 4b (30 mg) は成分 4a のために使用された条件と同様の条件下での薄層クロマトグラフィーによりさらに精製されそしてこの精製された生成物 (10.5 mg) は精製された成分 4a の質量スペクトルと同一であつた。

出発物質として使用されたメチル (出) - 7 - [4 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) - 5 - オキシシクロペンチ - 1 - エニル] ヘプタノエートは以下のようにして製造された。

無水ジクロロメタン (5 ml) 中における p - トルエンスルホン酸 (20 mg) の溶液を無水ジクロロメタン (20 ml) 中におけるメチル (出) - 7 -

〔4-ヒドロキシ-5-オキシシクロペント-1-エニル〕ヘプタノエート(1.2g、実施例3に記載のようにして製造された)と2,3-ジヒドロピランとの攪拌混合物に温度を30℃以下に維持するため冷却しながら滴加した。1時間後さらに別の量の2,3-ジヒドロピラン(0.3g)を滴加し、その混合物をさらに1時間攪拌した。ビリジン(100mg)を加え、その混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ついで最終的には0.1mmHgおよび50℃で4時間真空中において蒸発させてメチル(出)-7-〔4-(2-ナトラヒドロピラニルオキシ)-5-オキシシクロペント-1-エニル〕ヘプタノエート(1.9g)をさらに精製せずに次の段階で使用するのに十分純粋な褐色油状物の形態で得た。

本発明はその範囲内に少なくとも1個の式Iで

パラフィンを含有する医薬的に許容し得る乳液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを包含する。不活性希釈剤の外にかかる組成物はたとえば緩衝剤および懸濁剤、甘味剤、調味料、香料および保存剤のような佐薬をも含有し得る。また経口用の本発明による組成物はたとえば希釈剤または賦形剤と共にまたはそれなしで1種またはそれ以上の活性物質を含有するセラチンのような吸収性物質のカプセルも包含する。

腔内投与用の固体組成物はそれ自体既知の方法で処方されそして1種またはそれ以上の活性化化合物を含有するベツサリーからなる。

直腸投与用の固体組成物はそれ自体既知の方法で処方されそして1種またはそれ以上の活性化化合物を含有する坐薬からなる。

非経口投与用の本発明による製剤は滅菌された水性または非水性の溶液、懸濁液または乳液

表わされるシクロペンタン誘導体または式中R²が水素原子を被わす場合にはその無毒性塩を医薬用担体または被覆と一緒に含有する医薬組成物を包含する。臨床用では本発明の新規な化合物は普通経口的に、直腸に、腔内にまたは非経口的に投与される。

経口投与用の固体組成物は圧搾された錠剤、丸剤、分散性粉末および顆粒を包含する。かかる固体組成物において1種またはそれ以上の活性化化合物がたとえば炭酸カルシウム、馬蹄薯蓣粉、アルギニン酸またはラクトースのような少くとも1種の不活性希釈剤と混合される。またこの組成物は通常の実施のように不活性希釈剤以外のさらに別の物質たとえばステアリン酸マグネシウムのような滑剤をも含有し得る。経口投与用の液体組成物は本技術分野で普通に使用されている不活性希釈剤たとえば水および液体

からなる。非水性の溶液または懸濁媒体の例としてはたとえばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、たとえばオリーブ油のような植物性油およびたとえばエチルオレートのような注射可能な有機エステルをあげることができる。またこれらの組成物はたとえば保存剤、凝固剤、乳化剤および分散剤のような佐薬も含有し得る。これらはたとえばバクテリア保持フィルターを通しての濾過により、組成物中における滅菌剤の混入により、照射によりまたは加熱により滅菌され得る。またこれらは滅菌性固体組成物の形態でも製造され、これらは使用直前に滅菌水または他の滅菌注射用媒体中に溶解され得る。

本発明の組成物中における活性成分のパーセンテージは変化し得るが、それは所望の治療効果に適した投与量が得られるような割合からな

るべきであることが必要である。明らかに数個の単位投与量剤形がおよそ同時に投与され得る。

一般に、これらの製剤は普通注射用に製される場合には少くとも0.025重量%の有効物質を含有すべきであり、経口用製剤では普通少くとも0.1重量%の活性物質を含有する。用いられる投与量は所望される治療効果、投与経路および治療期間に左右される。成人への投与量は昇圧剤としては一般的に静脈内投与に際して体重1kg当たり0.0002~2.0mgであり、好ましくは静脈内注入に際して毎分体重1kgにつき0.0001~1.0mgの割合であり、そして胃酸分泌抑制剤としては経口投与に際して体重1kg当たり0.001~0.3mgである。必要によりこれらの投与量は繰り返すことができる。

次に本発明による医薬組成物を実施例により説明する。

実施例4

(出-7-(4-アセトキシ-5-オキシシクロペンチ-1-エニル)ヘプタン酸(300mg)をエタノール(1ml)中に溶解し、得られた溶液を炭酸ナトリウム(50mg)含有水溶液(12ml)に加えた。ついで塩化ナトリウム水溶液(0.9% w/v, 2ml)を加えて最終容量を15mlにした。ついでこの溶液をバクテリア保持フィルターを通過させることにより滅菌しそしてアンプル当たり30mgのヘプタン酸誘導体(そのナトリウム塩の形態における)を与えるために5mlアンプル中に1.5mlを入れた。各アンプルの内容物を凍結乾燥させそしてアンプルを密閉した。適当な点たとえば2mlの滅菌水または生理食塩水中においてアンプル内容物は注射用溶液を与えた。

第1頁の続き

②発明者 ゴードン・レオナード・ワトキンス
アメリカ合衆国カリフォルニア
州サンタモニカ・アパートメン
ト1トウエルフスストリート10
13番